

**Welche Hinweise ergeben sich
aus dem morphologischen Verhalten
der Leydigschen Zwischenzellen
zu deren Funktion**

INAUGURAL-DISSERTATION

vorgelegt von Othmar Ferdinand Heinrich Winkler

1956

Aus dem Anatomischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

im Auftrage des Herrn Professor Dr. Max W a t z k a

**Welche Hinweise ergeben sich
aus dem morphologischen Verhalten
der Leydig'schen Zwischenzellen
zu deren Funktion**



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

vorgelegt von Othmar Ferdinand Heinrich W i n k l e r

Dekan: Prof. Dr. Kranz

Referent: Prof. Dr. Watzka

Datum des Diploms 18.12.1956

*Welche Hinweise ergeben sich aus dem morphologischen Verhalten
der Leydigischen Zwischenzellen zu ihrer Funktion*

Das umfangreiche Schrifttum wurde nach Referaten in anatomischen
biologischen Berichten zusammengestellt, soweit dies durch die
zeitlichen Beschränkungen, und den vorhandenen Unterlagen, möglich war.

Die histologische Betrachtung des Hodenzwischengewebes zeigt uns, daß sich dieses Gewebe in den Hodenläppchen zwischen den Hodenkanälchen ausbreitet. Es ist zusammengesetzt aus feinfaserigem Bindegewebe mit Zellen, Blutgefäßen und Nerven. Von diesen Bestandteilen kommt den Hoden-Zwischenzellen (Leydig'sche Zwischenzellen) eine besondere Bedeutung zu.

Das sind im Durchmesser bis zu 25 μ große polygonale, oft auch runde Zellen mit meist runden exzentrisch gelegenen Kernen.

Diese, der Form und Beschaffenheit nach epitheloiden Zellen, es sind Mesenchymbakömmlinge, liegen einzeln oder in Gruppen und Strängen vereinigt um die Blutgefäße herum. Im Zelleib können sudanophile Fettstoffe, Plasmalogen, Pigment, Glycogen, Eiweißkristalloide und Vitamin C nachgewiesen werden.

Die zahlreiche Literatur und die oft verschiedenen Auffassungen der Forscher und Autoren über die Funktion der Leydig'schen Zellen lassen es anfänglich schwierig erscheinen, allgemein gültige Schlüsse zu ziehen. Die meisten und intensivsten Untersuchungen über die Leydig'schen Zellen verdanken wir *Stieve*. Er vertritt die Ansicht, daß die geschlechtliche Beeinflussung des Körpers von den Keimzellen selbst ausgeht und die in sehr wechselnder Ausbildung auftretenden oft gerade während der stärksten Geschlechtstätigkeit kaum nachweisbaren Zwischenzellen nur ein trophisches Hilfsorgan darstellen, wie dies auch in ähnlicher Weise von *Harms*, *Aschoff* und *Kohn* angenommen wurde. *Steinach* jedoch meint, daß die von *Bouin*, *Ancey*, *Courrier* und *Ascher* geäußerte endokrine Interpretation und damit die von ihm selbst, *Wagner* und anderen Schülern vertretene Auffassung, es handle sich um eine endokrine Pubertätsdrüse, gesiegt habe. Er selbst jedoch schränkt seine Meinung dahingehend ein, daß er nur mehr von einer Hormondrüse spricht. *Steinach* beruft sich dabei auf *Romeis*, welcher anfänglich sein Gegner, sich auf Grund seiner von ihm durchgeführten Experimente bei Katzen, in welchen es ihm gelang, die Wirksamkeit von Hoden nachzuweisen, die außer bedeutungslosen Resten zugrunde gegangener Samenkanälchen nur noch Zwischenzellen enthielten, sich zur Meinung *Steinachs* bekehrte. Jedoch auch *Romeis* betont die Möglichkeit, daß ein spermatogenetischer Anteil mit den *Sertoli*-schen Zellen ein die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale bewirkendes Hormon liefern oder seine Wirksamkeit steigern könnte.

Eine Mitteilung, von *Steinach* stammend, wonach eine Zunahme der Leydig'schen Zwischenzellen nach Unterbindung der Samenleiter nachgewiesen sei, konnte von den Nachprüfern (*Walker*, *Leiter*) nicht bestätigt werden.

Schon die bisher zitierten einzelnen Thesen lassen die Diskrepanz ahnen, die scheinbar zwischen ihnen liegt. Wir meinen aber, daß die Wahrheit sicher irgendwo zwischen den so unversöhnlich scheinenden Meinungen liegen muß.

Wir können in erster Linie annehmen, daß dies der Fall ist bei verschiedenen Säugerarten, ferner bei jedem einzelnen Tier während der Entwicklung und im Alter, aber auch bei den zyklischen Schwankungen des Geschlechtslebens und unter Einwirkungen verschiedener äußerer Faktoren,

die ein sehr wechselndes Vorkommen der Zwischenzellen bewirken und dessen richtige Deutung wichtige Aufschlüsse bringen muß.

Die Menge der Zwischenzellen kann, wie vor allem *Stieve* gezeigt hat, nur bei sorgfältiger Berücksichtigung der großen Lager des gesamten Hodens halbwegs zuverlässig ermittelt werden, wobei noch deren Anteil am gesamten Zwischengewebe und ihr Funktionszustand zu beachten ist. Die meisten Angaben über das mehr oder wenig reichliche Vorkommen von Zwischenzellen im Hoden der verschiedenen Säugetiere haben nur einen bedingten Wert, da es sich meist nicht um genaue Feststellungen des Mengenverhältnisses zum ganzen generativen Anteil handelt und die betreffende Tierart meist nicht in den verschiedenen Stadien der Geschlechtstätigkeit untersucht wurde.

Auch der große Einfluß eines längeren Lebens dieser Tiere in Gefangenschaft oder ein pathologischer Zustand dieser wird nicht immer genügend berücksichtigt. (*Leupold, Lenninger, Stieve, Harms, Saller.*)

Messing hat bei Schnabeltieren wenige Zwischenzellen festgestellt. Andere Autoren weisen auf Grund ihrer Experimente in verschiedenen Tiergruppen mehr oder weniger Zwischenzellen nach, wie *Silbermann* bei Kängurus und Opossumen.

Sehr viele Zwischenzellen enthalten die Hoden der Insektivoren mit langer Geschlechtsruhe nach Untersuchungen von *Popoff, Tandler, Gross, Walker, Stieve*; besonders aber die der keinen Winterschlaf kennenden Maulwürfe. *Stieve* erklärt dies mit der reichlichen Nahrungsaufnahme dieser Tiere. Nur zur Zeit der regsten Spermiogenese treten sie bei ihnen genau so wie bei den zu den Winterschläfern gehörigen Igel stark zurück. *Patzelt* fand in seinen Untersuchungen bei Spitzmäusen nur spärlich vorkommende Zwischenzellen, wogegen Fledermäuse sehr viele Zwischenzellen aufweisen. Mehr oder weniger reich an Leydigischen Zwischenzellen sind die Hoden bei den Raubtieren, wie aus Befunden von *Harms, Romeis* und Anderen hervorgeht. So gehört der Dachs, der sich im Spätsommer bis Herbst paart und vor dem Winterschlaf viel Fett ansetzt, zu den Tieren, die am meisten Zwischenzellen besitzen, wogegen bei den Nagern vor und während der Geschlechtsreife sie nur in kleinen Gruppen gefunden werden konnten.

Reichlich scheinen sie sich ferner in den Hoden der Löwen zu finden und im annähernd gleichen Ausmaß bei Hauskatzen, spärlicher pflegen die Zwischenzellen bei Hunden zu sein. Bei den Walen, die unter verhältnismäßig geringem Wechsel der Lebensbedingungen große Mengen von Fett an der Körperoberfläche ansammeln, sind die Hoden nach Angaben von *Harms* und *Zimmermann*, selbst im jugendlichen Stadium, sehr arm an Zwischenzellen.

Im Hoden der Nagetiere zeigt die Menge der Zwischenzellen nach den Untersuchungen von *Messing, Popoff, Harms, Stieve, Lundgren* und anderen besonders große Unterschiede, woraus sich wichtige Übereinstimmungen mit den wechselnden Lebensbedingungen und Fortpflanzungsverhältnissen ergeben.

Bei den Winterschläfern wie Murmeltieren, Ziesel und Hamstern, die während ihrer langen Geschlechtsruhe viel Fett ansetzen, sind sie sehr reichlich ausgebildet. Bei Hasen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten

und Mäusen, die keinen Winterschlaf halten und das ganze Jahr brünstig sind, erscheinen sie weniger zahlreich. Ebenso spärlich sind sie bei Eichhörnchen entwickelt. Auch die Huftiere zeigen nach Angaben von *Tandler*, *Gross*, *Demuth*, *Kunze*, *Lenninger*, *Wagner*, *Osterud* und anderen beträchtliche Unterschiede im Gehalt des Hodens an Zwischenzellen. Die zweimal jährlich brünstigen Hausschweine und die einmal im Dezember brünstigen Wildschweine z. B. zeigen eine große Zahl von Zwischenzellen, ebenso die Pferde. Weniger zahlreich sind sie in den Hoden des Rotwildes, am spärlichsten aber sind sie bei Rindern, Schafen und Ziegen. Höchstwahrscheinlich muß dies mit den Folgen der Domestikation in Zusammenhang gebracht werden, welche zu einer gleichmäßigen von den Jahreszeiten unabhängigen Ernährung führt und die vor allen Dingen die bei Winterschläfern scharf ausgeprägte Periodizität der Brunst verwischt.

In derselben Form dürfte sich bei Affen das Leben in den Tropen durch eine geringere Beschränkung der Geschlechtstätigkeit auswirken und damit die Ursache sein für die im Hoden der Schimpansen sehr spärlich vorgefundenen Zwischenzellen. (*Retterer*, *Voronoff*, *Stieve*.) *Silbermann* fand die Zwischenzellen bei verschiedenen Affenarten am stärksten beim immer brünstigen Pavian ausgeprägt, welcher mehr Zwischenzellen aufweist als der Mensch. In den durch lange Gefangenschaft geschädigten Hoden vieler Affen bestand das Gewebe zwischen den atrophischen Kanälchen aus dichten Massen sehr kleiner Zwischenzellen. In guter Ausbildung zeigten sich diese bei einem jungen und einem älteren *Macacus rhesus*, während *Patzelt* bei einem ganz jungen *Macacus rhesus* vor Beginn der Spermiogenese von Zwischenzellen kaum etwas feststellen konnte.

Bei dem von den Einflüssen der Jahreszeiten auf die Ernährung und die periodischen Schwankungen der Geschlechtstätigkeit fast unabhängigen Menschen ist die Menge der Zwischenzellen im allgemeinen auch gering und ein reichlicheres Auftreten geht auf besondere Ursachen zurück (*Messing*). *Leupold*, *Kyrle*, *Stieve* und *Saller* bewiesen, daß der Zustand des Hodens weitgehend von der Kondition des Gesamtkörpers abhängt. Wie *Stieve* nachweisen konnte, wird er auch durch seelische Erregungen stark beeinflusst. *Patzelt* konnte an frischem Sektionsmaterial ein wechselndes Verhalten der Zwischenzellen in Bezug auf Menge, Aussehen, Fett und Pigmentgehalt feststellen, was sicherlich vor allem aus der mit der Todesursache zusammenhängenden Beeinflussung des ganzen Stoffwechsels sowie der Geschlechtstätigkeit erklärt werden muß.

Die vergleichenden Angaben über die durchschnittliche Menge der Leydigschen Zwischenzellen im Hoden der Säugetiere werden gewiß Ergänzungen, ja gewiß auch einige Änderungen erfahren, aber etwas dürfte sich doch bereits mit maximaler Sicherheit sagen lassen: Daß die Ausbildung der Zwischenzellen zur phylogenetischen Stellung des Tieres in keiner unmittelbaren Beziehung steht, da auch nahe Verwandte, wie sich dies besonders bei den Nagern zeigt, große Unterschiede aufweisen können. Eher führt wohl die gleichartige Lebensweise zu einer Übereinstimmung hinsichtlich der Zwischenzellen. Das Leben in den Tropen zeigt aber, daß bei den an Affen vorgenommenen Untersuchungen hinsichtlich der Lebensweise sich keinerlei Einflußnahme auf das Ver-

halten der Leydig'schen Zellen nachweisen läßt. Dagegen lassen sich Zusammenhänge mit dem periodischen Wechsel der Ernährungs- und Fortpflanzungstätigkeit besonders bei den Nage-, Raub- und Huftieren feststellen, woraus sich auch Beziehungen zum Winterschlaf ergeben.

So ist die Menge der Zwischenzellen bei Tieren, die zeitweilig viel Nahrung aufnehmen und dadurch zu einem starken Fettansatz kommen, im allgemeinen groß, wenn sie nicht durch gleichzeitige Spermiogenese in den Samenkanälchen eine Einschränkung erfährt. Sie steht daher im umgekehrten Verhältnis zur Dauer der Brunst oder deren öfteren Wiederkehr im Laufe des Jahres.

Dagegen läßt sich kein Zusammenhang mit dem Grad der Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale feststellen, die gerade bei dem viele Zwischenzellen besitzenden Maulwurf, Dachs, Murmeltier und Schwein schwächer ausgeprägt sind als bei den geweihtragenden Huftieren, Affen und auch den Menschen mit weniger Zwischenzellen. Sie dürften auch wie das Hochzeitskleid der Molche und andere Geschlechtserscheinungen bei niederen Wirbeltieren hauptsächlich unter dem Einfluß der Samenbildung stehen. Dafür spricht auch der Umstand, daß beim Maulwurf während des Sommers und Herbstes, wo der Hoden zum größten Teil nur aus Zwischenzellen aufgebaut erscheint, die spezifisch männlichen Eigenschaften des Maulwurfmännchens auf den Nullpunkt herabgesunken sind, während zur Zeit der Brunst, wo die Zwischenzellen im Hoden nur sehr spärlich aufzufinden sind, eine starke Hervorkehrung der männlichen Eigenschaften zu beobachten ist. Auch die Tatsache, daß beim geschlechtsuntüchtigen Männchen (bei Kryptorchismus, bei Zwittern, im greisen und im unreifen Hoden) die Zwischenzellen in besonders großer Menge auftreten, spricht gegen eine geschlechtsspezifische Wirkung derselben.

Um nun zu weiteren Schlüssen über die Bedeutung der Zwischenzellen zu gelangen, ist es vor allem notwendig, ihr Verhalten in verschiedenen Alters- und Funktionsstadien des einzelnen Tieres sowie ihre Beziehungen zum ganzen Stoffwechsel und zu anderen endokrinen Drüsen zu berücksichtigen. Die beim Vergleich verschiedener Säugetierarten festgestellten Unterschiede in der Menge der Zwischenzellen zeigen sich schon während der Entwicklung der Hoden, die aus einem von den Ursegmentstielen stammenden, noch besonders weitgehende Entwicklungspotenzen besitzenden mesodermalen Blastem entstehen. Aus ihm gehen frühzeitig auch die Zwischenzellen unmittelbar hervor, oder nach einer anderen Auffassung aus den in ihm plötzlich auftretenden epithelialen Keimsträngen, was aber am mesodermalen Ursprung nichts ändert.

Die später in einem zweiten und dritten Schub entstehenden durchaus gleichartigen Zwischenzellen entwickeln sich zweifellos aus undifferenzierten Zellen des Mesenchyms (Histiocyten) und können bei der Rückbildung wieder deren Aussehen annehmen. Eine Veranlassung nach *Cejka*, verschiedene Arten von Zwischenzellen zu unterscheiden und besonders die zuerst auftretenden in engere Beziehungen zu den epithelialen Gebilden oder zu den Keimzellen selbst zu bringen, liegt nicht vor. Nach dem Verhalten den Vitalfarbstoffen gegenüber stehen die Zwischenzellen, wie die Untersuchungen von *Goldschmidt* und anderen gezeigt haben, den Histiocyten sehr nahe. Doch sind sie wie *Tourneux* feststellt,

auch mit den ebenfalls Vitamin C speichernden Decidua und Nebennierenrindenzellen verwandt, von denen die ersteren statt Lipoiden Glycogen speichern. Alle zusammen bilden, wie *Patzelt* meint, mit den Zellen des braunen und gelben Fettgewebes die Gruppe der mesenchymalen Speicherzellen. Auch *Romeis* hat auf die Übereinstimmung zwischen den, der Bereitung der verschiedenen Stearine dienenden Zellen, Keimorgane und der Nebennierenrinde hingewiesen. Beim Menschen treten die Zwischenzellen im Hoden nach *Kitahara* und *Stieve* im ersten und zweiten Embryonalmonat auf, erreichen im vierten Monat einen Höhepunkt, enthalten aber weniger Lipoiden als beim Erwachsenen und niemals Reinkesche Kristalle. Sie bilden sich dann vom fünften Embryonalmonat an bis über die Geburt hinaus allmählich zurück, so daß sie vom 2ten Lebensjahr an meist nicht mehr nachweisbar sind. Erst im 12ten Lebensjahr treten sie wieder deutlich hervor, nehmen weiterhin an Zahl und Größe zu und enthalten nach dem 20ten Lebensjahr neben Lipoiden auch Lipofuscin und Kristalle. In diesem Zusammenhang erscheint bemerkenswert, daß auch die Nebennierenrinde beim männlichen Embryo nach *Kohn* infolge einer Synkeino-genetischen Beeinflussung von der Mutter in der Fetalzeit eine auffallende Größe erlangt und nach der Geburt eine starke Rückbildung erfährt. Einen ähnlichen Rückgang zeigen die reichlich auftretenden Zwischenzellen nach *Harms* und *Patzelt* während der Entwicklung auch beim Meer-schweinchen. Bei anderen Tieren, wo die Neugeborenen keinen so starken Grad der Ausreife erreichen wie bei Mardern, Hunden und Katzen, finden sie sich noch in beträchtlicher Menge vor. Dies gilt auch für die Kaninchen und manche andere Nager (*Lundgren*). Beim Rind nehmen die Zwischenzellen in ihrer relativen Menge zur Zeit des Wurfes ab, danach aber nehmen sie wieder zu und bilden schon bei sehr jungen Kälbern früher als die Samenkanälchen Lipoiden. Ähnliches gilt auch für das Pferd, in dessen Hoden sich während der Entwicklung besonders viele Zwischenzellen finden, ebenso für das Schwein, dessen Embryo bei 35 mm und dann wieder bei 280 mm Länge ein Maximum an Zwischenzellen besitzt und im ersten Lebensjahr eine Menge von 90 Prozent erreicht. Obwohl diese Angaben ebenfalls noch mancher Ergänzungen der exakten Untersuchung bedürfen, ergeben sie doch deutlich einen ersten Höhepunkt der Leydigischen Zwischenzellen, lange vor der Entwicklung der Keimzellen in den eben erst angelegten Hodensträngen. Dieser Höhepunkt liegt je nach der Dauer der embryonalen Entwicklung verschieden lange vor der Geburt und der Abfall kann sich über diese noch mehr oder weniger weit hinaus erstrecken, bis die Zwischenzellen während des Heranwachsens der jungen Tiere vor der Reife der Geschlechtsorgane fast vollkommen verschwunden sind. Dieses mit dem Verhalten der Nebennierenrinde übereinstimmende vorübergehende Hervortreten der Zwischenzellen beim Embryo scheint auf eine Speicherung von Stoffen als Vorbereitung für den größten Bedarf bei der dann beginnenden Entwicklung und Vermehrung der Ursamenzellen hinzuweisen. Mit dem Einsetzen der vollständigen, zur Geschlechtsreife führenden Spermiogenese nehmen auch die Zwischenzellen für das erwachsene Tier bezeichnenden Ausbildungsgrad an. Dieser zeigt, wie später noch besprochen werden wird, mit den Perioden der Geschlechtstätigkeit zusammenhängenden, in der Regel gegen-

läufige Schwankungen und währt so bis zum Abklingen derselben beim Auftreten der Alterserscheinungen.

Ähnlich wie beim Embryo, bevor in den Samenkanälchen die Entwicklung der Keimzellen beginnt, zeigen die Zwischenzellen beim alternden Mann während der Rückbildung der Kanälchen, wie bei deren Tätigkeit wieder einen Höhepunkt ihrer Ausbildung. Ähnliche Befunde wie beim Menschen konnten auch bei Mäusen, Hunden und Schweinen erhoben werden. Dabei ist die scheinbare Mengenzunahme des Zwischengewebes zwar in erster Linie auf die Verminderung des Volumens der Kanälchen zurückzuführen, doch kommt es zugleich zu einer Vergrößerung der einzelnen Zwischenzellen durch Speicherung von Stoffen, die jetzt beim Abnehmen der Tätigkeit der Kanälchen offenbar nicht in gleicher Menge wie früher verbraucht werden, oder von solchen, die beim Zellerfall in den Kanälchen unmittelbar oder im Nebenhoden resorbiert werden.

Daß die Zwischenzellen eine solche Steigerung ihrer Tätigkeit gerade beim Nachlassen der Geschlechtsfunktion zeigen, spricht gegen eine maßgebende Beteiligung an dieser. Letztere dürften vielmehr nach dem zeitlichen Zusammentreffen ihres Auftretens mit der Ausbildung reifer Keimzellen hauptsächlich unter deren Einfluß stehen, wobei offenbar auch die in ihren Stoffwechsel eingeschalteten Sertoli-Zellen wenigstens als Vermittler, wenn sie nicht gleichsam wie die Granulosazellen der Eifollikeln als Erzeuger von Reizstoffen eine Rolle spielen. Zeitweilig sind jedoch am ganzen Stoffwechsel des Hodens auch die Zwischenzellen stärker beteiligt ähnlich wie dies im Eierstock bei den Thecazellen während der Schwangerschaft besonders auffällig in Erscheinung tritt. Es fragt sich dann, ob es sich dabei nur um eine Speicherung von in den Kanälchen gebildeten oder für diese bestimmten Stoffe, oder um einen weitergehenden hormonalen Einfluß handelt.

Noch auffallender als während der embryonalen Entwicklung und der Altersdegeneration zeigt sich ein Wechselverhältnis zwischen dem generativen Anteil des Hodens und den Zwischenzellen im geschlechtsreifen Alter bei den Tieren, deren Geschlechtstätigkeit, infolge der sich mit den Jahreszeiten ändernden Lebensbedingungen, periodisch abläuft. *Tandler* hat für das verschiedene Aussehen des Hodens in der Brunstzeit und während der Geschlechtsruhe die Bezeichnung Saisondimorphismus in Anwendung gebracht, welche Bezeichnung nach *Patzelt* besser als Funktionsdimorphismus benannt werden sollte. In Übereinstimmung mit der Brunst vollzieht sich auch ein Wechsel in der Spermiogenese zu ganz verschiedenen Zeiten. Dieser Wechsel im Bau des Hodens, der bei domestizierten Tieren, aber auch bei vielen anderen, von verschiedenen Untersuchern wie *Romeis*, *Stieve* und *Saller* festgestellt wurde, geht mitunter, wie beim Maulwurf, bei den Fledermäusen, beim Dachs, Murmeltier und Wildschwein soweit, daß die nach der Brunst vollkommen inaktiven Kanälchen ganz unscheinbar sind, während die, zuvor bei regster Samenbildung zwischen den breiten Kanälchen, oft kaum erkennbaren Zwischenzellen, nun um sie eine zusammenhängende Masse und so den größten Teil des Hodenparenchyms bilden. Zugleich nehmen sie an Größe und Inhalt, vor allen Dingen durch Aufspeicherung von Lipoiden, zu und dadurch fallen sie selbst bei Tieren wie den Eichhörnchen auf, bei denen

ihre Menge während der Geschlechtsruhe gering ist. In den menschlichen Zwischenzellen treten die von *Reinke* beschriebenen Kristalle bei Nachlassen der Spermiogenese auf und können als Ausdruck einer Stauung im Eiweißstoffwechsel aufgefaßt werden.

Noch deutlicher als während der Entwicklung und der Altersdegeneration, zeigt sich somit beim Funktionsdimorphismus des Hodens zugleich im Stoffwechsel ein mehr oder weniger gegenläufiges Verhältnis zwischen den Samenkanälchen und den Zwischenzellen, die zusammen eine Einheit mit gemeinsamen Beziehungen gegenüber dem übrigen Körper geben.

Da aber Zwischenzellen auch abseits der Kanälchen z. B. in der Tunica albuginea oder im Retegebiet vorkommen, kann es sich nicht mehr um einen unmittelbaren Stoffaustausch zwischen beiden handeln. Dagegen spricht auch der Umstand, daß die Fettstoffe in den tätigen Samenkanälchen mancher Säugetiere durch Glycogen vertreten werden, während dies in den Zwischenzellen nicht vorkommt. Außerdem unterscheiden sich die Lipoide in diesen teilweise durch ihren Gehalt an Lipofuscin und ihre Zusammensetzung. So können in den Zwischenzellen nach *Leupold*, *Kunze*, *Oppermann*, Cholesterinester bei gleichzeitiger Abnahme ihrer Menge in der Nebennierenrinde, im Zusammenhang mit der Rückbildung der Samenkanälchen auftreten, in denen sich solche überhaupt nicht vorfinden. *Leupold* kommt zu dem Schluß, daß die Zwischenzellen durch Resorption beim Untergang von Samenkanälchen Lipoide speichern und sie dann nicht wieder an die Kanälchen, sondern an das Blut abgeben, wodurch vorübergehend der Gehalt der Nebennierenrinde an Cholesterinestern gesteigert wird. Er meint, daß die Zwischenzellen Speicherstätten für die vom Samenepithel gebildeten Sexualhormone sind und die Lipoide als Schutzstoffe gegenüber der Samenbildung wirken.

Die Menge der Lipoide scheint schon nach den vergleichenden Befunden in der Tierreihe außerdem von der Ernährung abhängig zu sein. Noch deutlicher geht dies aus den Befunden von *Harms* hervor, der angibt, daß die Zwischenzellen bei Fledermäusen während der ruhenden Spermiogenese im Winterschlaf zwar reichlich vorhanden sind, sich aber erst nach der Wiederaufnahme von Nahrung mit Fettröpfchen füllen, bis die Samenbildung wieder deren Schwund unter Auftreten von Pigment zur Folge hat. Ebenso besteht nach *Oslund* beim Igel und Murmeltier keine vollständige Übereinstimmung zwischen der besten Ausbildung der Zwischenzellen und der Geschlechtsruhe. Beim Reh und Hirsch fand *Stieve* während der in die schlechte Jahreszeit fallenden Geschlechtsruhe nur spärlich, bei Besserung der Ernährungsverhältnisse im Sommer dagegen bei reger Samenbildung mehr lipoidhaltige Zwischenzellen. Auch die Fledermäuse weisen während der kurzen Geschlechtsruhe im Winter fast keine Zwischenzellen auf.

Im geschlechtsreifen Zustand erreichen die Zwischenzellen somit ihre höchste Ausbildung bei jenen Tieren mit ausgesprochenem Funktionsdimorphismus des Hodens, deren Brunst nur einen kurzen Teil des Jahres einnimmt und so fällt, daß sich das Aussetzen der Spermiogenese über die bessere Jahreszeit erstreckt, also mit reichlicher Nahrungsaufnahme verbunden ist.

Dies spricht aber ebensowenig für eine unmittelbare Beteiligung der

Zwischenzellen an den Geschlechtserscheinungen, wie ihr Hervortreten während der Entwicklung und im Alter. Sie erweisen sich vielmehr als ein Glied im System, das den ganzen Stoffwechsel des Körpers entsprechend den Bedürfnissen regelt, wie es sich besonders bei verschiedenen Störungen zeigt.

Entsprechend den innigen Beziehungen der Zwischenzellen zu den Samenkanälchen beim geschlechtsreifen Tier und beim Menschen wirken sich auf sie Schädigungen der vom Gesamtzustand des Körpers abhängigen und sehr empfindlichen Samenbildung durch Krankheiten, psychische Einflüsse, Röntgenstrahlen, Alkohol, Mast und Hitze rasch aus, wie unter anderem die besonders ausgedehnten Versuche von *Stieve* an Mäusen bewiesen haben. Alle diese Einwirkungen führen ähnlich wie bei der Altersinvolution zu einer mehr oder weniger weitgehenden Rückbildung der generativen Gewebe und damit zu einem stärkeren Hervortreten der Zwischenzellen. In einem solchen Zustand befindet sich der Hoden nach *Berblinger* und *Sternberg* auch bei vielen tuberkulösen Menschen, deren sekundäre Geschlechtsmerkmale dabei oft sehr wenig ausgeprägt sind, also offenbar nicht allein von den Zwischenzellen abhängen können.

Eine wertvolle Ergänzung zu den Befunden im normalen und pathologisch veränderten Körper liefern ferner Beobachtungen bei Mißbildungen. Dazu gehören vor allem die Folgen des Kryptorchismus, sie stimmen im wesentlichen mit der raschen Degeneration bei künstlicher Verlagerung der Hoden überein. Im kryptorchen Hoden bleiben die Samenkanälchen in einem unreifen kindlichen Zustand und gehen, ohne zur Spermiogenese gekommen zu sein, vorzeitig in Degeneration über. Daß der Körper trotzdem einen höheren Grad von geschlechtlicher Reife erlangen kann als bei einem Kastraten, wird mangels reifender Keimzellen, vielfach auf einen hormonalen Einfluß der meist reichlich vorhandenen Zwischenzellen zurückgeführt, da man den vorhandenen Kanälchen in diesem Zustand jede inkretorische Funktion abspricht. Diese Annahme wird aber von vielen nicht geteilt.

Gegen ein geschlechtsspezifisches Inkret der Zwischenzellen spricht wohl, daß sich ähnlich unvollkommen entwickelte männliche Keimorgane auch in einem überraschend weit ausgebildeten weiblichen Körper ohne Eierstöcke finden können. Die von *Steinach* vertretene Annahme, daß manche Hoden weibliche Zwischenzellen enthalten, hat nach anderen Untersuchungen, wie *Patzelt*, keine Unterstützung erfahren. Ebenso ist sie als Erklärung für die Erscheinung der Homosexualität bisher nicht allgemein anerkannt und konnte von einigen Untersuchern wie *Scheunig* und *Patzelt* nicht unterstützt werden. Die angeblichen Unterschiede zwischen beiden Arten von Zwischenzellen sind nicht immer feststellbar und stimmen außerdem nicht mit denen überein, die zwischen den einander entsprechenden lipoidhaltigen Zellen des Hodens und des Eierstockes tatsächlich bestehen, wie weiter unten noch angeführt werden wird. Hingegen ist bei der Beurteilung aller pathologischen Geschlechtserscheinungen zu berücksichtigen, daß die Geschlechtsentwicklung auch unter dem Einfluß anderer inkretorischer Drüsen, wie Hypophyse, Schilddrüse und vor allem der Nebenniere steht. Ebenso scheint zwischen ihnen beim Embryo bis zu einem gewissen Grade eine Vertretung möglich, und auf diese Weise

dürfte auch bei einem Mangel von Keimdrüsen, die in solchen Fällen eintretende, wenn auch auf infantiler Stufe stehenbleibende Entwicklung der Geschlechtsmerkmale zu erklären sein.

Neben diesen Experimenten der Natur haben besondere Tierversuche die Aufmerksamkeit in besonderem Maße auf die Rolle der Zwischenzellen gegenüber der Geschlechtstfunktion gelenkt. So erzielte vor allem *Steinach* eine Geschlechtsumwandlung durch Transplantation von Hoden, deren generativer Anteil hierbei zu einer Rückbildung veranlaßt wird, während sich die Zwischenzellen als viel widerstandsfähiger erweisen. *Romeis* fand bei einem Kater sogar nach neun Jahren, nach der autoplastischen Transplantation der Hoden bei Rückbildung der Kanälchen bis auf bedeutungslose Spuren noch voll erhaltene Zwischenzellen, die dann bei einer derartigen Reinkultur den Eindruck einer endokrinen Drüse erwecken und offenbar durch ein von ihnen gebildetes Hormon zur Erhaltung einer Geschlechtserscheinung beitragen, zumal nach Entfernung solcher Hoden Kastrationsfolgen festgestellt werden. Daß die Zwischenzellen allein eine geschlechtsspezifische Reife bewirken können, ist aber damit noch nicht bewiesen, zumal *Romeis* bei einem männlichen Hund auch durch Einpflanzen eines Eierstockes eine Verjüngung erzielt hat. Dasselbe gilt für die auf eine solche Weise herbeigeführte Maskulinisierung von frühkastrierten Weibchen und für die Erzeugung von künstlichen Zwittern, denn in den Transplantaten sind ja zunächst noch Kanälchen mit Geschlechtszellen vorhanden, was zur geschlechtsspezifischen Ausbildung genügen kann. Diese konnte allerdings auch durch die Zwischenzellen gefördert und weiterhin erhalten werden, ähnlich wie die Nebennierenrinde das Auftreten männlicher Geschlechtsmerkmale veranlassen kann.

Es ist anzunehmen, daß Analoges auch für den Eierstock gilt, in dem die Corpora lutea ihre besondere Bedeutung für die Schwangerschaft haben, während die anderen lipoidhaltigen Zellen, die bei vielen Säugetieren die ganze Rinde und oft auch das Mark des Eierstockes einnehmen, beim Menschen aber nur als Thecazellen die unmittelbare Umhüllung der Follikel bilden und mit den Leydigischen Zwischenzellen des Hodens weitgehend übereinstimmen, obzwar sie mit ihnen nicht als identisch bezeichnet werden können. (*Kohn*)

So weist das in den Zwischenzellen des menschlichen Hodens bei herabgesetzter Spermiogenese zu beobachtende Auftreten der Reinkeschen Kristalle, der wechselnde Lipoid- und Pigmentgehalt gegenüber den analogen Zellen des Eierstockes auf Unterschiede im Stoffwechsel hin. Dieselben Einschlüsse kommen aber besonders deutlich in den sogenannten Hiluszellen vor, die im Bereich des Rete ovarii und des Epoothoron von den verschiedenen Untersuchern wie *Faller*, *Kohn*, *Watzka*, bei Menschen und vielen Tieren beschrieben wurden. Sie sind hier aber nach diesen Befunden weniger den lipoidhaltigen Zellen innerhalb des Eierstockes als vielmehr denen des Hodens gleichzustellen. Zu beachten ist, daß sich in diesem Bereich nach den Untersuchungen von *Hett* und *Watzka* bei Menschen wie bei Tieren nicht selten hypernepbroide Gewebe auffinden lassen.

Das Auftreten von Zwischenzellen an diesen Stellen beweist, daß sich deren Tätigkeit nicht auf einen unmittelbaren Stoffaustausch mit dem

generativen Anteil des Hodens beschränkt. Besonders hervorzuheben ist ferner, daß die extraglandulären Zwischenzellen häufig mit sympathischen Nerven in Verbindung stehen, die sie oft nach Art einer Scheide umgeben, oder sogar durchsetzen. Diese extraglandulären Zwischenzellen gleichen also bei der Frau den Leydigischen Zellen im Hoden und liegen bei ihr nach einer von *Kohn* sowie *Watzka* mit Recht vertretenen Auffassung im unentwickelten männlichen, also den heterosexuellen Anteil des bisexuell angelegten weiblichen Geschlechtsorganes. Sie sind daher wohl auch nicht nur auf Verlagerung während der embryonalen Entwicklung zurückzuführen und zeigen eine Übereinstimmung mit den Interrenalzellen, die in den Nebennieren ebenfalls mit dem Sympathicus und den von ihnen stammenden Zellen des Magens in engster Verbindung stehen. Beim Meerschweinchen fand *Kolmar* in den Zwischen- und Luteinzellen ähnliche Substanzen wie in der Zonula reticularis der Nebenniere.

Auf Beziehungen der Nebennieren zu den Geschlechtsorganen weist ferner nach *Harms* eine Vergrößerung der Nebenniere zur Zeit der Ovulation hin. Beim Menschen besteht nach *Leupold* in der Wachstumsperiode ein gegenseitiges Abhängigkeitsverhältnis in der Größe von Nebenniere und Hoden.

Beide zeigen zuerst eine allmähliche Zunahme, die um das 14. Lebensjahr eine ganz beträchtliche Steigerung erfährt. Beim Erwachsenen finden sich zugleich überdurchschnittlich schwere Nebennieren mit Hoden von hohem Gewicht sowie umgekehrt. Unter den Fledermäusen gibt es Vertreter mit großem und andererseits mit äußerst kleinen Nebennieren, die mit analogen Unterschieden in der Menge der Zwischenzellen eine Übereinstimmung ergeben und bei Spitzmäusen scheint den kleinen Nebennieren eine geringe Ausbildung der Zwischenzellen zu entsprechen. Bei manchen Tieren (Pferd, Maultier) scheint in der Embryonalzeit zwischen den außerordentlichen großen fast nur aus lipoidreichen Zwischenzellen bestehenden Hoden und den verhältnismäßig kleinen Nebennieren mit schmaler Rinde ein Kompensationsverhältnis zu bestehen. Weitere Zusammenhänge ergeben sich aus pathologischen und experimentellen Beobachtungen. So geht mit einer Hyperplasie der Nebennieren eine vorzeitige Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale Hand in Hand und umgekehrt mit einer Hypoplasie der Atrophie eine Verzögerung ihrer Ausbildung. Kastration ebenso wie Schwangerschaft führt zu einer Hypertrophie der Nebennierenrinde, wogegen die Entfernung dieser eine Zunahme und auffällige Fettanhäufung der interstitiellen Zellen im Eierstock zur Folge hat, während die Zwischenzellen des Hodens Längenänderungen erfahren. Das Nebennierenrindenhormon hemmt die Ausbildung der Eierstöcke und die Luteinisierung und schafft mit der Zurückdrängung der weiblichen Geschlechtsmerkmale die Voraussetzung für die Maskulinisierung, während beim männlichen Individuum die Ausbildung der männlichen Geschlechtsorgane gefördert wird. Zu ähnlichen Schlüssen führen auch klinische Befunde. *Leupold* meint, wie schon erwähnt wurde, daß die Nebennierenrinde dem Hoden, mit dem sie hinsichtlich Menge und Verteilung der Lipide übereinstimmt, im Fettstoffwechsel übergeordnet sei, was aus den Angaben von *Abderhalden* hervorgeht. Die Nebenniere ist der Bildungsort des Cholins, das nicht nur auf die Entwicklung des

Gehirns, sondern auch der Keimorgane und der Pubertätsentfaltung Einfluß hat. Ferner wurde nach Injektion von Saponinen, die eine schwere Schädigung des Keimepithels bewirken, zwischen dem Interrenalgewebe und den Zwischenzellen ein inniges Wechselverhältnis im Gehalt an doppeltbrechenden Substanzen festgestellt.

Dem *Cholesterin* der Nebennierenrinde schreiben viele Untersucher wie *Leupold* und *Kitahara* und *Harms* entgiftende Fähigkeiten für die Keimdrüsen zu, was sie ebenso bei den Zwischenzellen gegenüber den Samenkanälchen annehmen. Beiden Zellarten ist ebenso der hohe Gehalt an Vitamin C gemeinsam.

Somit zeigen die Zwischenzellen bei ihrem wechselnden Verhalten ganz besonders durch die Lipoide deutliche Beziehungen zur Rinde der Nebenniere und erscheinen auf diese Weise in den Stoffwechsel zwischen dem Hoden und dem ganzen Körper eingeschaltet.

Faßt man nun alle diese mannigfaltigen sich oft mitunter scheinbar widersprechenden Befunde über die Zwischenzellen des Hodens, in der ganzen Reihe der Säugetiere mit Einschluß des Menschen, ferner im Lebenslauf des Einzelnen von der embryonalen Entstehung bis zum Alterstod, besonders aber während der Zeit der Geschlechtsreife zusammen, so ergibt sich in übereinstimmender Weise, daß die Zwischenzellen gegenüber den Samenkanälchen und dem ganzen Körper im Stoffwechsel der Lipoide und Lipofuscin, sowie der Vitamine und Hormone eine wichtige Rolle spielen. Beim Funktionsdimorphismus stehen sie in einem Kompensationsverhältnis zu den Samenkanälchen. Sie kommen gewöhnlich nicht selbstständig zur Geltung sondern werden von den Lebensbedingungen, besonders der Ernährung, beeinflußt. Sie sind offenbar als ein vermittelndes Außenglied, also gewissermaßen mehr zur Exekutive gehörend, gemäß dem vielleicht auch mit gegenseitiger Kompensation verbundenen Beziehungen zur Nebennierenrinde an das ganze endokrine System und an das vegetative Nervensystem angeschlossen. Wir halten es daher für unrichtig sie für sich alleine als Hormondrüse zu bezeichnen, da sie auch funktionell mit dem generativen Anteil im Hoden eine Einheit bilden, und gerade zu der die Brunsterscheinungen hervorrufenden Tätigkeit der Samenkanälchen in einem gewissen Gegensatz stehen. Sie gehören vielmehr mit den weniger spezialisierten Fettzellen und den Histiocyten zu den mesodermalen Speicherzellen und haben besondere Bedeutung als Hilfsorgan für die Entwicklung der Keimzellen und der Erzeugung der Geschlechtshormone durch die Hodenkanälchen. Unter besonderen Umständen können sie eine größere Selbstständigkeit erlangen, gleich den Interrenalzellen. Dies zeigt sich schon darin, daß sie nicht auf die unmittelbare Nachbarschaft der Samenkanälchen beschränkt sind, ja als typische männliche Zwischenzellen sogar in den weiblichen Geschlechtsorganen vorkommen. Unter außergewöhnlichen Verhältnissen können sie gelegentlich nach Ausschaltung der Samenkanälchen den Stoffwechsel teilweise übernehmen und so die endokrine Rolle des Hodens gegenüber dem Gesamtkörper in einem gewissen Ausmaß fortsetzen.

Für die Überlassung des Themas, für wertvolle Hinweise und die
liebenswürdige Zurverfügungstellung zahlreicher Fachliteratur
möchte ich an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Max Watzka

meinen tiefempfundenen Dank und meine aufrichtigste Wert-
schätzung aussprechen.

Quellennachweis

- Abderhalden, R.*: Vitamine, Hormone, Fermente 1943
Asher, L.: Physiologie der inneren Sekretion 1936
Bascom, K. F. u. Osterud, H. L.: Anatom. Res. 37, 1927
Berblinger, W.: Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. 1921
Bouin, P. u. AnceI, P.: C. R. Soc. biolog. 1903, 1905, 1923
Cejka, B.: Arch. mikroskop. Anatom. u. Entwicklungsgesch. Band 98/1923
Courrier, R.: C. R. Soc. Biol. 88/1923
Demuth, K.: Die Struktur des Hodens und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen bei Hippopotamus amphibius Diss. Berlin 1921
Faller, A.: Z. mikroskop. anatom. Forschung 49, 1941
Goldschmidt, R.: Die sexuellen Zwischenstufen, Berlin 1931
Harms, J.: Experimentelle Untersuchungen über die innere Sekretion der Keimdrüsen, Jena 1914
 Z. Anat. u. Entw. gesch. 71, 1924
 Körper- u. Keimzellen, Berlin 1926
Hett, J.: Handbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere, Berlin Wien 1933
Jores, A.: Klinische Endokrinologie, Springer-Verlag Berlin Göttingen 1949
Kitahara-Yoshitaka: Arch. Entw.-mech., 52-97, 1923
Kohn, A.: Morphologische Grundlag. der Organotherapie, Leipzig 1914
 Medizinische Klin. 1924
Kolmer, W.: Arch. mikrosk. Anatom. 1918
Kyle: Vortrag in der Vereinigung der Pathologen Wiens 1922
Lenninger, W.: Z. Anat. 68, 1923
Leupold, E.: Veröff. Kriegs- u. Konstit. path., Jena 1920
 Beitrag pathol. Anat. 67, 1920
 Zbl. Allg. Pathol. Erg. H. 1921
 Zbl. Allg. Pathol. 33, 1923
 Beitr. pathol. Anat. 69/1921
Lundgren, P. G.: Z. mikroskop. anat. Forschg. 4, 1925
Messing, W.: Diss. Dorpat 1877
Oslund, R. M.: Qurt. Rev. Biolog. 3, 1928
Patzelt, V.: Wien. Klin. Wchschrft. 1923, 1946, 1947
 Anat. Anz. 88 Erg. Bd. 1939
 Das endokrine System, Urban Schwarzenberg Wien 1948
Pasqualini, R. Q.: Endocrinología Editorial El Ateneo, Buenos Aires 1955
Popoff, N.: Arch. Biol. (Fr.) 24/1908
Retterer, E.: J. Ur. (Fr.) 18, 1924
 Bull. Soc. philomath. Par. 13/1924
Romeis, B.: München. med. Wochschr. 1920
 Handb. der norm. u. pathol. Physiolog. 14/1926
 Anat. Anz. 94, 1943
Saller, K.: Z. Anat. u. Entw. gesch. 80/1926
Scheunig, F.: Gynäkol. Arch. 116/1923
Silbermann, Ulrike: Z. Anat. u. Entw. gesch. 90, 1929
Steinach, E.: Zbl. Physiol. 27, 1913

- Arch. Entw. mech. 42/1916
 Wiener Klin. Wchschrft. 1936
- Sternberg, C.:* Verh. dtsch. pathol. Gesellsch. 1921
- Stieve, H.:* Erg. Anat. 23, 1920
 Pflügers-Archiv 200/1923
 Arch. mikroskop. Anat. u. Entw. gesch. 99/1923
 Z. mikroskop. anatom. Forschg. 1/1924, 2/1925, 5/1926, 10/1927, 15/1928
 Handbuch d. vergl. Anat. d. Wirbeltiere, Berlin Wien 1933
- Tandler, J. u. Gross, S.:* Arch. Entw. mech. 33/1911
 Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere,
 Berlin 1913
- Tourneux, F.:* J. anat. physiol. norm. et pathol. 15/1879
 J. anat. et physiol. 26/1879
- Voronoff, S.:* Verhütung des Alterns durch künstliche Verjüngung,
 Berlin 1926
- Wagner, K.:* Biol. gen. 1/1925
- Walker, K. M.:* Lancet 206/1924
- Watzka, M.:* Verh. deutsch. Gesellsch. Kreislaufforschung 1937
 Z. mikroskop. anatom. Forschg. 48/1940
 Anat. Anz. 71/1930

Curriculum vitae

Ich wurde am 26. Juni 1918 in Mürzzuschlag in Österreich geboren. Im Jahre 1924 trat ich in die vierklassige Volksschule meines Geburtsortes ein. Nach Beendigung des Volksschulbesuches begann ich das humanistische Studium am 2. Bundesgymnasium in Graz, welches ich im Juli 1938 nach erfolgreichem Bestand der Reifeprüfung an der Staatserziehungsanstalt Wien XIII abschloß. Im Jahre 1938 inskribierte ich als ordentlicher Hörer an der deutschen Karlsuniversität in Prag das Medizinstudium, welches ich dortselbst fortsetzte und daselbst mit Ablegung der medizinischen Prüfungen am 8. Dezember 1943 beendete. Mit Abschluß meines medizinischen Studiums wurde ich zum Wehrdienst in der deutschen Luftwaffe einberufen, wo ich bis zum Oberarzt avancierte. Nach zweijähriger Kriegsgefangenschaft kehrte ich Ende des Jahres 1946 in die Heimat zurück. Später wanderte ich nach Venezuela aus, wo ich mich niederließ und bis zum heutigen Tage meinen ärztlichen Dienst versehe.

